

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: 2 139 945  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07C 51/41  
A23K 1/16

(12)

### TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: 95935685.8  
(86) Fecha de presentación : 29.09.1995  
(87) Número de publicación de la solicitud: 0 783 477  
(87) Fecha de publicación de la solicitud: 16.07.1997

(54) Título: Procedimiento de producción de carboxilatos de metales para uso como suplemento de la alimentación animal.

(30) Prioridad: 30.09.1994 US 315557  
06.09.1995 US 524351

(73) Titular/es: KEMIN INDUSTRIES, INC.  
2100 Maury Street  
Des Moines, IA 50301-0070, US

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
16.02.2000

(72) Inventor/es: Nelson, Christopher E. y  
Catron, Douglas Howard

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:  
16.02.2000

(74) Agente: Carpintero López, Francisco

ES 2 139 945 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Procedimiento de producción de carboxilatos de metales para uso como suplemento de la alimentación animal.

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir carboxilatos de metales y, más en particular, sales acetato y propionato de metales divalentes que se usan para el suplemento con oligometales de la alimentación animal.

10

## Antecedentes de la invención

Los oligoelementos son esenciales para la nutrición de animales y desempeñan un papel importante en muchos procesos bioquímicos y fisiológicos. Estos oligoelementos abarcan metales que forman cationes divalentes tales como zinc, cobre, hierro, manganeso, cobalto, cromo y molibdeno. Se ha visto que algunos ingredientes de la alimentación natural son deficientes en todos estos elementos menos molibdeno, por lo que es necesario usar suplementos para lograr que la dieta sea nutricionalmente completa.

Hay varias formas químicas de oligometales disponibles para suplementar las dietas de animales, que abarcan las sales inorgánicas de oligometales, complejos metal-aminoácido, complejos de quelatos metal-aminoácido, complejos metal-proteinato y complejos metal-polisacárido (Official Publication of American Feed Control Officials, 1995, págs. 209-210). La patente U.S. nº. 4.315.927 describe también el uso de un complejo de carboxilato de un metal, picolinato de zinc, como suplemento alimentario para el hombre y los animales. Todos los complejos resultan de complejear una sal metálica soluble con el aminoácido, quelato, proteinato, polisacárido o ácido carboxílico.

Las sales del ácido acético como el acetato de zinc, acetato de manganeso y acetato de cobalto han sido también autorizadas para uso como suplementos de la alimentación de animales (documento 21 CFR 582.80). El acetato de zinc se prepara usualmente de manera convencional como se discute posteriormente.

La patente U.S. nº. 4.700.000 describe que las sales de ácidos carboxílicos se sintetizan convencionalmente haciendo reaccionar un carbonato, hidróxido u óxido con un ácido carboxílico concentrado o diluido. Como lo indican los términos "concentrado" y "diluido", el ácido carboxílico está en solución. El carbonato, hidróxido u óxido son típicamente bases acuosas (sales metálicas solubles) que reaccionan con el ácido carboxílico para formar una sal de un ácido carboxílico. También pueden usarse sulfatos, cloruros y nitratos. Por tanto, en el método convencional los reactivos están en solución acuosa.

La patente U.S. nº. 4.700.000 describe también que el propionato cálcico se prepara haciendo reaccionar ácido propiónico con hidróxido cálcico en solución acuosa. Después de concentrar y cristalizar, el producto se separa de la solución por filtración, decantación o centrifugación, se seca y se muele. La patente U.S. 4.315.927 describe que el picolinato de zinc se prepara añadiendo ácido picolínico a una solución acuosa de una sal de un metal soluble en agua, sulfato de zinc. El producto se precipita, se purifica por recristalización, se recupera y seca mediante secado por congelación.

La patente U.S. nº. 2.452.003 describe un procedimiento en régimen continuo para la preparación de propionato de zinc haciendo reaccionar ácido propiónico con zinc metálico.

Una desventaja de la síntesis en medio acuoso es que el uso de una solución acuosa requiere la separación del producto precipitado de la solución y el secado del producto recuperado.

Otra desventaja de un método convencional es que, en algunos casos, la base que contiene el metal divalente es escasamente o nada soluble en agua.

## 55 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento eficiente y económico para producir una sal de un metal divalente de un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, esto es, un carboxilato de un metal. Específicamente se contemplan los acetatos C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de metales divalentes y los propionatos de metales divalentes. Los carboxilatos de metales divalentes tienen la fórmula M(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, en la que M es el catión de un metal divalente, zinc (Zn<sup>+2</sup>) o cobre (Cu<sup>+2</sup>), y x es 0 ó 1. Así, se contemplan el acetato o propionato de zinc y el acetato o propionato de cobre(II).

El procedimiento implica la mezcla con agitación del ácido propiónico o acético anhídrido con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un compuesto básico, seco, de un metal divalente, que es un óxido, hidróxido o carbonato de  $Zn^{+2}$  o  $Cu^{+2}$ , para formar una mezcla de reacción exotérmica. Esta mezcla se realiza sin que se añada un disolvente u otro diluyente. La mezcla de reacción exotérmica así formada produce agua y el correspondiente propionato o acetato del metal divalente. También se forma dióxido de carbono si se usa carbonato de zinc o cobre(II). La mezcla de reacción exotérmica se mantiene sometida a agitación mientras que se elimina continuamente el agua generada para que se forme el propionato o acetato del catión del metal divalente seco, preferiblemente en forma de partículas.

Una ventaja de esta invención es que proporciona un procedimiento para producir carboxilatos de metales divalentes que es de bajo coste y fácil realización a gran escala comercial. Otra ventaja es que la preparación del carboxilato del metal divalente requiere un consumo de energía relativamente bajo. Otras ventajas más de la invención podrá apreciarlas un experto corriente al considerar la descripción que sigue.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de propionatos y acetatos de metales divalentes. Los carboxilatos C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de un metal divalente tienen la fórmula M(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COO<sup>-2</sup>)<sub>2</sub>, en la que M es el catión de un metal divalente, que es zinc ( $Zn^{+2}$ ) o cobre ( $Cu^{+2}$ ), y x es 0 ó 1. La fuente del catión metálico, M, es un compuesto básico que es un óxido, hidróxido o carbonato, preferiblemente óxido de zinc y carbonato de cobre(II).

La descripción siguiente de la presente invención ilustra un procedimiento de preparación de propionato de zinc y propionato de cobre(II) usando ácido propiónico, pero la descripción es igualmente útil para la preparación de acetato de zinc y acetato de cobre usando ácido acético.

El propionato de zinc o el propionato de cobre se prepara mezclando ácido propiónico anhídrido con un compuesto básico, seco, del metal divalente, que es un carbonato, hidróxido u óxido de zinc o cobre(II), preferiblemente óxido de zinc o carbonato de cobre. La reacción se produce inesperadamente sin tener que disolver el ácido propiónico o el compuesto básico del metal divalente en agua u otro disolvente a añadir, o sin tener que preparar una suspensión de los reactivos en cualquier otro diluyente líquido o sólido a añadir. Esto es ventajoso ya que los compuestos básicos de los metales usados en la presente invención son escasamente solubles en agua.

El ácido propiónico y el compuesto básico del metal divalente se usan en cantidades aproximadamente estequiométricas, preferiblemente estando el ácido propiónico en ligero exceso, por ejemplo, hasta de 0,5 moles. La relación molar deseada de ácido propiónico a compuesto básico del metal divalente para los cationes divalentes cobre y zinc, es de la franja de 1,5:1 a 2,5:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1, que es la relación estequiométrica.

Cuando se usan en la reacción, el ácido propiónico y el compuesto básico del metal divalente son anhidros. Esto es, ambos están sustancialmente exentos de agua, de manera que ninguno de ellos contiene más de un total de 5 % en peso de agua o, agregados, no más de 10 % en peso de agua. Más preferiblemente, el ácido propiónico (o ácido acético) contiene como máximo de 0,1 a 0,2 por ciento en peso de agua. Preferiblemente, el compuesto básico del metal no contiene agua de cristalización, como es el caso con las formas de estos compuestos básicos de metales de los que usualmente se da cuenta y son asequibles.

La mezcla de compuesto básico del metal divalente y ácido propiónico (ácido acético) se agita y se forma una mezcla de reacción exotérmica cuyos componentes reaccionan para producir agua y el carboxilato de cobre(II) o zinc. La mezcla de reacción exotérmica así preparada se mantiene sometida a agitación mientras que se elimina continuamente el agua formada de manera que el propionato (acetato) del catión divalente del metal que se forma resulte seco y exento de agua como se ha indicado antes.

El compuesto básico del metal divalente se utiliza en forma de partículas secas. Se prefiere el uso de un tamaño de partícula relativamente pequeño para asegurar el contacto de los reactivos y la posterior reacción. Por tanto, se prefiere en forma de polvo, aunque se pueden usar partículas de un tamaño tal que pasen como mínimo por un tamiz n. 3 de la serie de tamices estándar de los Estados Unidos (abertura de aproximadamente 6,35 mm), no considerándose el tamaño de partícula mínimo si no es en razón a la conveniencia del usuario. El uso de una mezcladora de alto cizallamiento ayuda también a que las partículas del compuesto se rompan al tamaño adecuado.

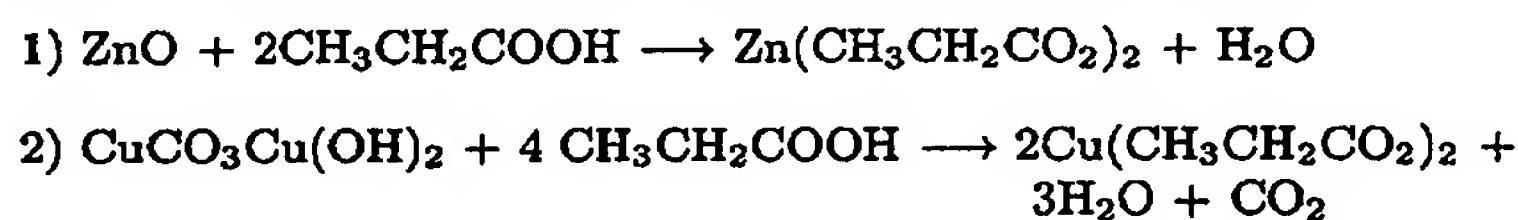
El ácido propiónico funde a aproximadamente de 23°C a -24°C y hierva a aproximadamente 142°C a una atmósfera. El ácido propiónico se usa en forma líquida. El ácido propiónico forma un azeótropo con agua cuyo punto de ebullición es de aproximadamente 100°C y que contiene aproximadamente 18 por ciento en peso de ácido propiónico. Como consecuencia de la formación del azeótropo y el relativamente bajo punto de ebullición de la mezcla, se puede perder algo de ácido propiónico a las temperaturas de reacción más altas a medida que se elimina agua de la mezcla de reacción. El ácido acético funde a aproximadamente 17°C y hierva a aproximadamente 118°C a una atmósfera. El ácido acético forma un azeótropo con el agua, que hierva a aproximadamente 77°C y contiene aproximadamente 3 por ciento en peso de ácido acético.

Los reactivos, bien el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o bien el compuesto básico del metal, o ambos, pueden precalentarse respecto a la temperatura ambiente (20°C) a una temperatura de la franja de 25°C a 100°C y, preferiblemente, de 30°C a 60°C. En una realización preferente, el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o el compuesto básico del metal, como el óxido de zinc, o ambos, se precalientan a una temperatura dentro de la franja de 30°C a 50°C, más preferiblemente, a 40°C. Sin embargo, se ha encontrado que este precalentamiento no es necesario en la producción a gran escala.

El ácido propiónico anhídrido se añade al compuesto metálico básico seco en una aparato mezclador. Se puede usar cualquier recipiente de reacción y cualquier mezcladora. Al trabajar a escala de laboratorio se puede usar como reactor un vaso de precipitados con una varilla de agitación como mezcladora. Sin embargo, para producciones a gran escala se prefiere una mezcladora de alto cizallamiento y se prefiere más usar una mezcladora de alto cizallamiento con paletas. A modo de ejemplo, una mezcladora con paletas es la mezcladora de marca Littleford<sup>MC</sup> (Littleford Bros. Inc.) y la mezcladora marca Marion (Marion Mixer Co., Marion, IA, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 6<sup>a</sup> edic., edits. Perry y otros, McGraw-Hill Inc., New York, 1984, pág. 19-18), equipada con paletas mezcladoras de forma de arado y paletas de alto cizallamiento para tener una mezcla turbulenta. También pueden encontrarse otras mezcladoras adecuadas en el capítulo 19 de la obra de Perry y otros. Después de una íntima agitación (agitación con cizallamiento), la reacción termina típicamente en minutos, pero puede durar una hora o más a temperaturas más bajas cuando se enfriá la exotermia originada por la reacción de la base y el ácido.

La velocidad y la temperatura de reacción están gobernadas por numerosas variables tales como la temperatura de prerreacción de los reactivos, la velocidad de agitación dentro del reactor, el tamaño de partícula del compuesto básico del metal y la velocidad a la que se mezcla el ácido en la mezcla de reacción. Se prefiere realizar la reacción a una temperatura de entre 65°C y 93°C.

La reacción transcurre exotérmicamente conforme a las siguientes ecuaciones:



45 El agua y el calor se generan cuando reaccionan el ácido propiónico y el compuesto básico del metal, y el dióxido de carbono se genera cuando se usa un carbonato. El agua junto con algo de ácido propiónico se eliminan continuamente de la mezcla de reacción.

Al preparar el propionato de zinc, el calor de reacción es suficiente para evaporar el agua formada.  
Al preparar propionato de cobre se aporta calor adicional.

Preferiblemente, el agua se elimina como vapor que se puede aspirar de la mezcla de reacción en condiciones de baja presión. Se utiliza preferentemente una mezcladora bien aislada térmicamente para captar el calor desprendido en la reacción exotérmica y evaporar agua del producto. El producto resultante es seco y tiene forma de partículas.

En una realización de la presente invención, se mezcló ácido propiónico anhidro con óxido de zinc seco resultando un rendimiento de más de 90 por ciento en propionato de zinc. El propionato de zinc resultante era un polvo seco y podía utilizarse inmediatamente para suplementar la dieta alimentaria. A diferencia del método convencional de preparación en medio acuoso, el producto no se precipita y se separa luego de una solución. Además, no se requiere secado del producto en vacío, por proyección o congelación, por lo que se ahorran costes de energía. Comparativamente, usando el método convencional

en el que el óxido de zinc se disolvió en una solución acuosa de ácido propiónico y la solución se calentó a ebullición y evaporó para que resultaran cristales de propionato de zinc, el rendimiento en propionato de zinc fue de 75,2 por ciento, después de dos cristalizaciones y secado a presión reducida durante 16 horas.

5 El propionato del metal divalente así obtenido es seco (sustancialmente exento de agua, como antes) y en partículas. Típica y preferiblemente es un polvo seco en sí, pero puede apelmazarse ligeramente debido a la presencia de pequeñas cantidades de ácido que no ha reaccionado. Se prefiere mucho que el propionato del metal divalente tenga un aspecto similar al polvo de talco adquirible comercialmente. Ese material puede usarse como tal, pero típicamente se recupera y envasa para venderlo a terceros.

10 Las técnicas de recuperación son las normalmente usadas para polvos no tóxicos o ligeramente tóxicos. Típicamente se obtienen purezas y rendimientos de aproximadamente 80 por ciento, siendo usuales y preferidos purezas y rendimientos de más de 90 por ciento.

#### 15 Ejemplo 1

##### *Propionato de zinc*

Se hicieron dos preparaciones de propionato de zinc combinando 81 g de óxido de zinc y 184 g de ácido propiónico en vasos de precipitados de pared gruesa. Esto dió lugar a una relación molar de 1:2 de catión zinc a ácido propiónico. Se usaron los vasos de precipitados para aislar la reacción. En una preparación se precalentaron los reactivos ( $38^{\circ}\text{C}$ ), mientras que la segunda preparación se inició a temperatura ambiente. Los reactivos se mezclaron rápidamente con una varilla de agitación. Se dejó que el vapor resultante escapara del vaso de reacción. Después de mezclar durante ocho minutos, se formó un material polvulento blanco. Se obtuvo más de 90 por ciento de propionato de zinc con los reactivos precalentados y 80 por ciento de propionato de zinc con los reactivos a temperatura ambiente.

#### Ejemplo 2

##### *Propionato de cobre*

Se preparó propionato de cobre combinando 221 g de carbonato de cobre y 296 g de ácido propiónico según el Ejemplo 1. Esto representa una relación molar 1:2 de catión cobre(II) a ácido propiónico. La reacción se condujo a temperatura ambiente. Los reactivos se mezclaron rápidamente con una varilla de agitación. El carbonato de cobre reacciona fácilmente con el ácido propiónico. Se genera dióxido de carbono junto con agua y calor. El propionato de cobre resultante es un polvo azul-verde.

#### Ejemplo 3

##### *Acetato de zinc*

Se prepara acetato de zinc combinando 81,38 g de óxido de zinc y 60,05 g de ácido acético como en el Ejemplo 1. El óxido de zinc reacciona exotérmicamente con el ácido acético para producir acetato de zinc.

#### Ejemplo 4

##### *Acetato de cobre*

50 Se prepara acetato de cobre combinando 221 g de carbonato de cobre y 120 g de ácido acético como en el Ejemplo 1. El carbonato de cobre reacciona exotérmicamente con el ácido acético para producir acetato de cobre.

#### Ejemplo 5

##### *Propionato de zinc, a escala piloto.*

55 Se prepararon 5 lotes de propionato de zinc (90,72 kg cada uno) usando una mezcladora Marion suministrada por Marion Mixer Company, Marion, Iowa. La mezcladora estaba equipada con paletas mezcladoras principales de alto cizallamiento colocadas formando un ángulo recto con las paletas mezcladoras con rejones. Las paletas de alto cizallamiento operaron a una velocidad fija de 3.500 rpm y las del tipo de rejones, a 40 rpm.

La temperatura inicial del óxido de zinc y del ácido propiónico fueron variables, como lo fue el momento en que se pusieron en funcionamiento las paletas de alto cizallamiento. Se controló la temperatura del fluido de salida a aproximadamente 15 cm por encima de la parte superior de la mezcladora como medida de la velocidad de reacción. Cada lote se preparó cargando la mezcladora con 34,93 kg de óxido de zinc, a lo que siguió la aportación de 63,50 kg de ácido propiónico proyectándolo por atomización sobre el óxido de zinc seco a un caudal de 4,1 kg/min. Se resumen en la Tabla 1 que sigue las temperaturas iniciales del material y el momento en que se pusieron en funcionamiento las paletas mezcladoras de alto cizallamiento ("cuchillos").

10

TABLA 1

*Parámetros de la producción a escala piloto de propionato de zinc en una mezcladora de alto cizallamiento*

15	Lote	Temperatura, °C		Cúchilos
		Ácido propiónico	Óxido de zinc	
20	MMZNP-1	37,78	Ambiente	Nada
	MMZNP-2	37,78	Ambiente	Después de añadido todo el ácido propiónico
25	MMZMP-3	37,78	Ambiente	Después de añadido el 25 % del ácido propiónico
	MMZNP-4	Ambiente	37,78	Después de añadido el 25 % del ácido propiónico
30	MMZNP-5	37,78	37,78	Después de añadido el 25 % del ácido propiónico

De cada preparado se tomaron al azar 5 muestras, cada una de 150 g. Se preparó para análisis una muestra compuesta que comprendía 5 g de cada preparado.

35 A las 48 horas de producción cada preparado piloto se analizó en cuanto al rendimiento usando las muestras anteriores. Se pesaron aproximadamente 10 g de cada uno de las anteriores muestras compuestas en un embudo con placa filtrante de vidrio con un tamaño de poros de 10-15  $\mu\text{m}$ . Los pesos de las muestras se tomaron con una precisión de hasta las centésimas. En cada embudo se añadieron 25 ml de hexano y la muestra se agitó durante un minuto. El hexano se separó por filtración a presión reducida y el proceso se repitió dos veces. Cada muestra se sometió a extracción luego una vez con 25 ml de acetona seca para eliminar el hexano residual. Se añadieron luego 50 ml de agua a cada embudo y se preparó una suspensión de la muestra durante 1 minuto. Se eliminó luego el agua por filtración a presión reducida y se repitió la extracción dos veces más para un total de 150 ml de agua de extracción. El residuo se extrajo luego con 25 ml de acetona para eliminar el agua residual y luego con 25 ml de éter de petróleo para eliminar el exceso de acetona. El residuo se secó luego al aire en el filtro a presión reducida durante 15 minutos. El material final se sacó cuidadosamente del embudo y se pesó. Los pesos se midieron hasta las centésimas. Se calculó la conversión neta sustrayendo de 1 la relación del peso del residuo final a muestra compuesta inicial. Los resultados de este análisis y la descripción física del producto resultante a escala piloto se muestran en la Tabla 2.

50

55

(Ver Tabla 2 en página siguiente)

60

TABLA 2

*Resultados de los análisis de la conversión y descripción del propionato de zinc preparado a escala piloto*

Lote	Peso inicial, g	Peso final, g	Pureza del ZnP <sup>1</sup> , %	Aspecto
MMZNP-1	10,15	1,25	87,7	Polvo blanco que se desliza mal, terrones duros de 2-20 mm
MMZNP-2	10,16	0,91	91,0	Polvo blanco que desliza mal, terrones blandos de 2-12 mm
MMZNP-3	10,18	0,64	93,7	Polvo blanco que desliza mal, terrones blandos de 2-12 mm
MMZNP-4	10,79	0,85	92,1	Polvo blanco que desliza mal, terrones blandos de 2-12 mm
MMZNP-5	10,11	0,99	90,2	Polvo fino blanco que se desliza, mínimos terrones
ZnPr -P&B <sup>2</sup>	10,06	0,41	95,9	Polvo fino blanco que desliza
ZnPr -MSF <sup>2</sup> ZnO	9,82	0,01	99,9	Finos cristales blancos planos
	9,95	9,89	NA	Polvo fino blanco que desliza

1. Propionato de zinc. Basado en sólidos residuales. No corregido por sólidos de óxido de zinc residual.

2. P&B = Adquirido de Pfaltz & Bauer; MSF = preparado en Kemin Industries por reacción en solución acuosa diluida, concentración y cristalización.

Como puede verse, la pureza del producto propionato de zinc es superior a 90 por ciento en todos los casos en los que en la producción se usó unas paletas mezcladoras de alto cizallamiento. La mejor pureza global se obtuvo usando ácido propiónico precalentado y haciendo funcionar los cuchillos después de haber añadido a la mezcladora aproximadamente 25 por ciento del ácido. Sin embargo, se vió poca diferencia entre esto y el precalentamiento del óxido de zinc antes de añadir el ácido propiónico. Aunque el rendimiento más bajo se obtuvo precalentando ambos reactivos (MMZPN-5), este producto fue el único que estaba sustancialmente exento de terrones y que deslizaba libremente inmediatamente después de haberse obtenido.

Cuando se ensayó por el método de sólidos residuales, el propio óxido de zinc presentó una pérdida de peso de 0,6 por ciento. Basándose en el aspecto del filtrado, esto es debido a partículas finas (< 10 µm) y la presencia de hidróxido de zinc. El óxido de zinc tiene una solubilidad en agua de sólo 0,00016 g/100 ml de agua. El óxido de zinc usado en este estudio tenía una pureza no menor de 95 por ciento.

En la mayor parte de los casos, las temperaturas del fluido de salida alcanzaron los 71,11°C y quedaron a entre 65,56°C y 93,33°C. En particular, el MMZNP alcanzó una temperatura del fluido de salida de 115,56°C y parecía que probablemente subiría más.

Como se ha indicado antes, el ácido propiónico forma un azeótropo con el agua que tiene un punto de ebullición de aproximadamente 86,67°C. Así, las porciones de los gases de salida de MMZNP-2, 3, 4 y 5 (71,11°C) representan casi ciertamente como mínimo alguna pérdida de ácido propiónico del sistema junto con el agua generada por la reacción del óxido de zinc con el ácido propiónico. Se cree que la pérdida de ácido propiónico es causa de la menor pureza y del aspecto de polvo muy fino del propionato de zinc del lote MMZNP-5.

El tiempo de reacción no era inferior a 70 minutos para los lotes MMZP 2-5 y a 90 minutos para el lote MMZNP-1.

## Ejemplo 6

*Biodisponibilidad comparativa de zinc*

5 Se hizo un estudio para comparar la disponibilidad biológica relativa de propionato de zinc, metionina de zinc y sulfato de zinc. Los preparados de zinc se añadieron a la alimentación base de los pollos de ocho días a los niveles indicados en la Tabla 3. Cada tratamiento de zinc se repitió ocho veces y cada corral contenía diez aves macho.

10

**TABLA 3**  
*Diseño del ensayo de biodisponibilidad de zinc*

15

20

25

30

Tratamiento z ID	Fuente	Nivel mg/kg	Corrales							
			13	8	21	22	35	30	49	68
1	Propionato de zinc	10	25	20	33	16	5	18	67	56
2	Propionato de zinc	20	1	14	3	34	29	12	79	86
3	Zinpro <sup>R</sup>	10	31	2	9	46	17	48	55	74
4	Zinpro <sup>R</sup>	20	37	44	27	10	23	36	91	50
5	Sulfato de zinc	0	19	38	15	28	47	42	73	92
6	Sulfato de zinc	10	43	32	45	40	11	24	85	62
7	Sulfato de zinc	20	7	26	39	4	41	6	61	60
9	Sulfato de zinc	30								

35 Zinpro<sup>R</sup> = Bisulfato de metionina de zinc, Zinpro Corporation, Minneapolis, MN.

El alimento base y el compuesto de zinc se mezclaron en una mezcladora de alimentación horizontal que proporcionó la composición de ingredientes deseada según se recoge en la Tabla 4. Los pollos se alimentaron con las raciones durante 21 días. Durante los ensayos se registraron los pesos de los alimentos. 40 El peso de los pollos se midió al comienzo y al final del ensayo. Al día 21 se determinaron los niveles de zinc en sangre y ceniza de tibia. Los procedimientos de análisis del contenido o concentración total de zinc en tibia para evaluar la utilización del zinc son similares a los usados por Wedeking y otros, J. Anim. Sci., 70:178-187 (1992). Los datos se analizaron de acuerdo con el paquete estadístico de SAS.

TABLA 4

*Formulación y análisis aproximado del alimento base*

45

50

55

60

Ingrediente	Porcentaje
Harina de granos de maíz	57,060
Harina de soja	34,621
Grasa	3,096
DL metionina <sup>1</sup>	2,339
Sal	0,289
Caliza	0,621
Fosfato desfluorado	1,724
Premezcla de vitaminas	0,050
Premezcla de oligominerales <sup>2</sup>	0,050
Biocox <sup>3</sup> 0,100	
Bacitracin MD-50 <sup>4</sup>	0,050

1. DL metionina se usa para equilibrar la metionina en todas las proporciones.

2. La premezcla de oligominerales no contiene zinc.  
 3. Adquirible de Hoffmann-LaRoche, Inc., Nutley, NJ.  
 5 4. Adquirible de A.L. Laboratories, Ft. Lee, NJ.

Los parámetros del crecimiento de los pollos y los niveles de zinc en sangre y tibia se usaron como criterio para determinar la disponibilidad biológica de zinc. Los pollos alimentados con propionato de zinc tenían el mismo peso final del cuerpo que los pollos alimentados con metionina de zinc a los dos niveles de 10 mg/kg y 20 mg/kg. Ambas fuentes orgánicas proporcionaron unos pesos finales del cuerpo estadísticamente más altos significativamente que los de pollos alimentados con sulfato de zinc a los dos niveles de 10 mg/kg y 20 mg/kg. Un conjunto similar de resultados se obtuvo para las ganancias de peso en el ensayo de 21 días. Adicionalmente, los pollos alimentados con propionato de zinc y metionina de zinc presentaron unos niveles de zinc comparables en sangre y tibia el día 21. Con estos datos puede calcularse una disponibilidad biológica relativa para el propionato de zinc y metionina de zinc. El resumen de este cálculo se presenta en la Tabla 5 que sigue. La disponibilidad biológica del sulfato de zinc se fijó arbitrariamente en 100 %. No había una diferencia estadísticamente significativa de los parámetros entre el propionato de zinc y metionina de zinc, excepto en la conversión del alimento. Había una ligera ventaja en los pollos tratados con propionato de zinc en comparación con los tratados con metionina de zinc. Puede concluirse así que el propionato de zinc reveló igual disponibilidad biológica e igual acción de mejora del comportamiento que la metionina de zinc.

TABLA 5  
*Disponibilidad biológica relativa, %*

<u>Criterio</u>	<u>Sulfato</u>	<u>Propionato</u>	<u>Zinpro<sup>R</sup></u>
Peso final del cuerpo, 21 días; kg	100,00 <sup>b</sup>	128,21 <sup>a</sup>	132,46 <sup>a</sup>
Ganacia del peso del cuerpo, 21 días, kg	100,00 <sup>b</sup>	128,24 <sup>a</sup>	131,52 <sup>a</sup>
Conversión de alimento (corr.), 3-21 días	100,00 <sup>a</sup>	100,30 <sup>a</sup>	90,38 <sup>b</sup>
Ceniza de huesos, 21 días, %	100,00 <sup>b</sup>	113,18 <sup>a</sup>	113,95 <sup>a</sup>
Zinc de cenizas de tibia, $\mu\text{m/g}$	100,00 <sup>b</sup>	125,67 <sup>a</sup>	123,99 <sup>a</sup>
Zinc en plasma, $\mu\text{g/ml}$	100,00 <sup>b</sup>	113,33 <sup>a</sup>	124,00 <sup>a</sup>

45 Nota: Las medias dentro de una agrupación en fila sin un superíndice común son significativamente diferentes ( $P<0,05$ ) según determinación por diferencia menos significativa.

La descripción anterior y el ejemplo tienen carácter ilustrativo y no deberán de considerarse en sentido limitativo.

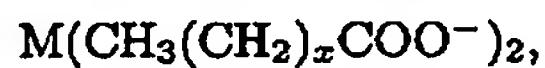
50

55

60

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un carboxilato de un metal en partículas, seco, que tiene la fórmula



en la que M es un catión divalente de un metal que es zinc ( $Zn^{+2}$ ) o cobre(II) ( $Cu^{+2}$ ) y x es 0 ó 1, que comprende las etapas de

10                 (a) mezcla con agitación de un ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> anhídrico con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un compuesto básico de un metal en partículas seco, que es un óxido, hidróxido o carbonato de un catión de un metal divalente que es  $Zn^{+2}$  o  $Cu^{+2}$ , mezcla que se efectúa sin añadir un disolvente u otro diluyente para que se forme una mezcla de reacción exotérmica sometida a agitación que produce agua como un producto; y

15                 (b) mantenimiento de la mencionada mezcla de reacción exotérmica en agitación mientras que se elimina continuamente el agua mencionada durante un tiempo suficiente para que se forme carboxilato C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de zinc o cobre(II) seco en forma de partículas.

20                 2. El procedimiento de la reivindicación 1, que incluye la etapa adicional de recuperación del carboxilato de zinc o cobre(II) formado.

25                 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto básico de un metal es óxido de zinc.

25                 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto básico de un metal es carbonato de cobre.

30                 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> se usa en exceso.

30                 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es ácido propiónico.

35                 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es ácido acético.

35                 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y el compuesto básico de un metal se mezclan juntos usando una mezcladora con paletas mezcladoras de alto cizallamiento.

40                 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o el compuesto básico de un metal, o ambos, el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y el compuesto básico de un metal, se precalientan, respecto a la temperatura ambiente, a una temperatura de la franja de 25°C a 100°C antes de la mezcla.

45                 10. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el ácido carboxílico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es ácido propiónico y el ácido propiónico o el óxido de zinc, o ambos, el ácido propiónico y el óxido de zinc, se precalientan a una temperatura de la franja de 30°C a 50°C antes de la mezcla.

50                 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el ácido propiónico o el óxido de zinc, o ambos, el ácido propiónico y el óxido de zinc, se precalientan a 40°C antes de la mezcla.

50                 12. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un propionato de zinc o cobre (II) en partículas, seco, que comprende:

55                 (a) mezcla con agitación del ácido propiónico anhídrico con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un compuesto básico en partículas seco de un metal, que es un óxido, hidróxido o carbonato de zinc o cobre(II), mezcla que se efectúa en una mezcladora usando paletas mezcladoras de alto cizallamiento y sin añadir un disolvente u otro diluyente, para que se forme una mezcla de reacción exotérmica sometida a agitación que produce agua como un producto;

60                 (b) mantenimiento de la mencionada mezcla de reacción exotérmica en agitación mientras que se elimina continuamente el agua mencionada durante un tiempo suficiente para que se forme propionato de zinc o cobre(II) seco en forma de partículas; y

60                 (c) recuperación del mencionado propionato de zinc o cobre en partículas.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto básico de un metal es óxido de zinc.

5 14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto básico de un metal es carbonato de cobre.

15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el mencionado ácido propiónico se usa en exceso.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55 60 Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.